Lane Medical Library

Über primäre Lebercarcinome besonders bei Jugendlichen und ihre Beziehungen zur Cirrhose.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

Vorgelegt von
EVA SCHILER
aus Berlin.

Buchdruckerei G. Otto, Heppenheim (Bergstr.)
1931

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan: Referent:
Geh.-Rat. Prof. Dr. Kallius. Prof. Dr. Schmincke.

1931.

Die Zahl der primär in der Leber zur Entwicklung kommenden Geschwulstbildungen ist nicht sehr gross. Unter den gutartigen Geschwülsten sind hier neben Fibromen und Mischgeschwülsten (Fibrolipomen) von den bindesubstanzlichen besonders die Cavernome zu nennen. Sie bilden hinsichtlich Häufigkeit sowohl wie nach ihrem makroskopischen und mikroskopischen Verhalten eine direkt für die Leber als typisch zu bezeichnende Geschwulstbildung. Ausserdem kommen Adenome gelegentlich zur Beobachtung. Je nach ihrem Ausgang von den Gallengängen oder vom eigentlichen Leberzellgewebe kann man hier die cholangiozellulären und die hepatozellulären Adenome unterscheiden.

Von den bösartigen bindesubstanzlichen Geschwülsten bieten neben den gelegentlich beobachteten spindelzelligen Sarkomen besonders die angioplastischen ein grösseres Interesse, insofern als man hier Blutbildung von Seiten des Geschwulstparenchyms ins Werk gesetzt sieht.

Die Carcinome der Leber sind entsprechend der Besonderheit ihres makro- und mikroskopischen Bauplanes von jeher mit besonderem Interesse studiert worden. Man teilt sie wie die Adenome in cholangiozelluläre und hepatozelluläre Carcinome ein.

Ein grosser Teil derselben findet sich in Verbindung mit Cirrhose und auf dem Boden derselben entstanden. Das kommt gelegentlich auch bei jugendlichen Individuen vor. Die bisher gemachten Beobachtungen sind hier noch zahlenmässig gering.

Ein im pathologischen Institut in Heidelberg zur Sektion gekommener derartiger Fall gab mir Gelegenheit, mich mit dem gesamten Fragenkomplex der Lebercarzinome und ihrer Entstehung zu beschäftigen. Ehe ich den eigenen Fall, der histologisch einige Beachtung verdient, darstelle, möchte ich kurz den augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse über diese Frage zur Darstellung bringen.

Ich folge dabei den Lehrbüchern von Kaufmann, Aschoff, Ribbert, Brüning und Schwalbe, besonders der neuesten

erschienenen zusammenfassenden Darstellung des Themas von G. Herxheimer in Henke-Lubarsch, pathologische Anatomie. Die Spezialarbeiten, die sich ausserdem mit dem Thema beschäftigen, habe ich bei der Zusammenstellung ebenfalls verwertet und verweise auf den Text.

Betrachtet man zuerst die Einteilung nach makroskopischen Gesichtspunkten, wie sie zuerst versucht wurde, so findet man als grundlegende Arbeit diejenige von Hannot und Gilbert, die eine Einteilung in folgende Formen vornahmen:

1. Cancer nodulaire,
2. Cancer massif,
3. Cancer avec cirrhose.

Dass eine solche Einteilung nach rein makroskopischen Gesichtspunkten nicht durchführbar war, betonte bereits Eggel, der in seiner Arbeit ebenfalls drei nach dem makroskopischen Auftreten unterschiedene Formen aufführt:

1. die knotige Form als die häufigste seiner Fälle in 64,6 %,
2. sehr viel seltener die massive Form, bei der eine grosse Geschwulst in das Lebergewebe übergeht und sich daneben noch einzelne kleine metastatische Knoten finden können. Diese Form in 23 %,
3. als seltenste Form die diffuse in 12,4 %.

Die Beobachtungen von Herxheimer, der nach demselben Prinzip eine Einteilung vornimmt, weichen nur gering von diesen Zahlen ab. Auch Herxheimer betont die Unmöglichkeit einer Einteilung nur nach makroskopischen Gesichtspunkten.

Ebenso unterscheidet Kaufmann in seinem Lehrbuch

1. die multiplen Knoten entsprechend dem Cancer nodulaire, die mehr oder weniger scharf abgegrenzt und von verschiedener Grösse und Farbe sein können,
2. ein diffuses Geschwulstinfiltrat,
3. Knoten und Infiltrate kombiniert. Er spricht dann von einer Cirrhosiscarcinomatosa (entsprechend dem Cancer avec cirrhose).

Kaufmann betont ausserdem die Übergänge zwischen der ersten und zweiten Form.

Das makroskopische Bild des primären Leberkrebses zeigt uns eine Leber, deren Grösse sehr verschieden sein kann. Sie kann

vergrössert, aber auch verkleinert sein. Letzteres erklärt sich durch die meist gleichzeitig bestehende Cirrhose der Leber. Höchst selten entstehen die starken Vergrösserungen, wie wir sie bei sekundär carcinomatös entarteten Lebern finden. Die Leber ist manchmal, doch keineswegs immer, ikterisch und mit mehreren kleinen Tumoren durchsetzt. Durch die oft bestehende Cirrhose wird die Oberfläche höckerig; auf der Schnittfläche werden häufig die abteilenden Bindegewebszüge sichtbar.

In der Regel wird, wie auch Eggel und andere Autoren betonen, der rechte Lappen bevorzugt.

Die Farbe der Geschwulstbildung wechselt zwischen hellgrau, gelb, rötlich bis dunkelgrün; letzteres durch den Gehalt an Gallenpigment, was weiter unten noch hervorzuheben ist. Ausserdem zeigt die Leber eine weitverbreitete Cirrhose im Gegensatz zu den sekundären Carcinomen, bei denen die Bindegewebentwicklung, wie Siegenbeck van Heukelom betont, auf die Neubildung und ihre Umgebung beschränkt bleibt. Die Gallengangswucherung kann verschieden stark sein.

Die Konsistenz der Knoten ist ebenfalls verschieden. Nach Herxheimer sind die kleinen Knoten meist derber als die grossen, die durch zentrale Nekrosen erweicht sind. Die Geschwulst kann sehr gefässreich sein und starke Haemorrhagien aufweisen.

Die Begrenzung der Knoten ist je nach der Art des Wachstums auch eine verschiedene. Sehr häufig soll man ein Einwachsen der Geschwulstmassen in die Pfortader oder in die Venae hepaticae festgestellt haben. Durch das Einbrechen in die Lebervenen kommen Carcinomzellen durch Ausbreitung auf dem Venenwege in die Lungen und setzen hier relativ am häufigsten Metastasen, ebenso auf der Pleura. Auch benachbarte Lymphdrüsen sind öfters ergriffen. Metastasenbildungen in anderen Organen werden sehr selten beobachtet. Am ehesten noch findet man sie in den Knochen. Allgemein kann man sagen, dass extrahepatische Metastasen recht selten auftreten gegenüber der starken Metastasierung bei sekundären Lebercarcinomen.

Betrachtet man nun anschliessend an den makroskopischen Befund das mikroskopische Verhalten, so ergibt sich wie alle Autoren hervorheben, dass die Geschwulstzellen im allgemeinen deutlich von den normalen Leberzellen unterschieden werden können.

Die Zellen liegen in Nestern oder Strängen zusammen. Die Zellen selbst oft polymorph, oft mehr kubisch, werden teils als grösser, teils als kleiner als die Leberzellen angegeben. Besonders auffallend ist die absolute Unregelmässigkeit der Zellanordnung, sodass nie ein Aufbau wie in einem Leberläppchen auftritt. Das Protoplasma der Zellen ist nur teilweise gekörnt, teilweise aber auch stärker granuliert als bei den Leberzellen. Besonders häufig wird die deutliche Färbbarkeit hervorgehoben und der Gehalt an Gallenpigment. Die Kerne der Geschwulstzellen werden als grösser angegeben, gegenüber denen der normalen Leberzellen und chromatinreicher, ebenso die Kernkörperchen. Daneben werden Riesenzellen beschrieben mit grossen Kernen, und angeblich sollen sich diese Riesenzellen bei von Leberzellen abzuleitenden Leberkrebsen häufiger finden als bei denjenigen, die von Gallengängen ausgehen.

Von dem Stroma der Neubildung ist hervorzuheben, dass sich nur in selteneren Fällen Bindegewebe findet, dagegen immer Kapillaren, deren Endothel an die Geschwulstzelle angrenzt. Siegenbeck van Heukelom nimmt an, dass es sich um eine Neubildung handelt, die durch direkten Übergang von Leberzellen in Geschwulstzellen entsteht. Der Aufbau zeigt entweder solide Zellstränge oder durch Ausbildung von Spaltbildungen schlauchartige Bilder, die den Eindruck von Ausführungsgängen hervorrufen. In den Lichtungen der Schläuche findet sich oft gestaute Galle oder abgestorbene Zellen.

Die Leberzellen in der Umgebung des Tumors sind komprimiert. Um die Geschwulstmassen herum findet sich in manchen Fällen eine Bindegewebskapsel, in anderen wieder dringen die Tumorzellen unregelmässig in das umgebende Gewebe vor und verursachen dadurch Atrophie und Nekrose. Herxheimer hebt noch die Weite der Kapillaren in diesen Zonen hervor, und gibt vor allem an, dass sich innerhalb der Kapillaren Geschwulstmassen finden; hierdurch ist ein Weg zur Metastasierung gegeben.

Das bisher beschriebene mikroskopische Verhalten gilt für diejenigen Lebercarcinome, die von Leberzellen abgeleitet werden. Bei den Carcinomen der Gallengangsepithelien ähneln die Geschwulstzellen dagegen sehr den Epithelzellen der Gallengänge, sind fast stets von hoher Zylinderform, und die einzelnen Zellen von hellem Protoplasma. Es ist hier schon auf den Unterschied

zwischen Leberzellkrebsen und Gallengangskrebsen hingewiesen. Hiermit ist die Frage nach ihrer histogenetischen Einteilung angeschnitten.

Eggel teilt ein:

1. primäres Carcinom der Leberzellen,
2. primäres Carcinom der Gallenkanälchen.

Bei beiden Abteilungen unterscheidet er Carcinoma solidum und Carcinoma adenomatosum.

Die solide Form fand er bei dem Leberzellcarcinom 58 Mal, die adenomatöse 42 Mal. Unter den Gallenkanälchencarcinomen die solide Form 4 Mal, die adenomatöse Form 13 Mal.

Kaufmann unterscheidet dagegen 3 Typen:

1. Alveolartypus,
2. Carcinom mit Balken- und Schlauchtypus.

Diese beide Formen gehen von den Leberzellen aus und zwar am häufigsten bei den auf dem Boden einer Lebercirrhose entstandenen Fällen. Ausserdem 3. Adenocarcinome mit drüsenähnlichen Lichtungen, von denen er annimmt, dass sie sich von Gallengangsepithelien entwickeln.

Wegelin unterscheidet 1. Carcinoma adenomatosum und Carcinoma alveolare und weist, wie auch Yamagiwa, auf die Wichtigkeit des Zwischengewebes hin. Beim Carcinoma adenomatosum sind die Carcinomzellen durch Kapillaren voneinander getrennt. So nimmt Yamagiwa an, dass ein Kapillarnetz als Stroma für das Leberzellencarcinom, ein Bindegewebsstroma für den Gallengangskrebs charakteristisch ist.

Er wählt den Namen „Hepatoma" für die parenchymatöse Form, „Cholangioma" für den Gallengangskrebs. Dieselbe Bezeichnung findet man in der Arbeit von Orsós über „Struktur und Histogenese der primären Leberkrebse". Er führt an Hepatome, Cholangiome und Mischformen.

Auch bei Herxheimer findet man folgende Einteilung:

1. Krebse, die aus soliden Zellhaufen ohne Lichtungen und Zylinderepithelien bestehen als von Leberzellen entstanden. (Hepatozellulär).
2. Krebse aus Zylinderepithelien, die sich um eine Lichtung gruppieren, von Ausführungsgängen und von Gallengängen ausgehend. (Cholangiozellulär).

Dazu 1 + 2, also Krebse, in denen sich solide Zellhaufen und an Drüsen erinnernde Schlauchbildungen finden. Gerade diese gemischten Fälle findet Herxheimer am häufigsten.

Als weiteres Charakteristikum zeigt Orsós noch, dass das Hepatom eine besondere Affinität zu dem Venensystem, das Cholangiom dagegen zum Lymphsystem, wie der allgemeine Typ der Carcinome, habe, dass also jeweils das betreffende System zur Ausbreitung gewählt wird.

Zahlenmässig findet man bei Eggel nur 15% Gallengangscarcinome, nach Herxheimer 30 %.

Herxheimer gibt zur Unterscheidung des einzelnen Falles noch mehrere Punkte an, die jeweils Beachtung verdienen. Die Übergangsbilder, das funktionelle Verhalten und das Stroma.

Bei der Besprechung dieser sogenannten Übergänge weist Herxheimer im Anschluss an Ribbert darauf hin, dass nicht alle Übergangsbilder wirklichen Übergängen zu entsprechen brauchen. Dass nämlich oft durch Aneinanderstossen von Tumor- und Leberzellen Bilder entstehen, die Übergänge vortäuschen können. Mehr Gewicht legt er dagegen auf diejenigen Stellen, wo in einer Leber mit Krebsknoten an anderen Stellen Veränderungen von Leberzellen gefunden werden, die ein beginnendes Carcinom darstellen. Besonders häufig ist dies in cirrhotischen Lebern mit vielen zerstreuten Carcinomknoten gefunden worden, wo also an einzelnen Stellen die erste Umwandlung von bereits hyperplastischen Leberzellen zu Carcinom festgestellt werden kann.

Hieran anschliessend muss die vielumstrittene Frage der uni- oder multizentrischen Entstehung der Lebercarcinomknoten erwähnt werden. Durch das häufige Zusammenauftreten von Cirrhose und Lebercarcinom wird oft auf eine multizentrische Entstehungsweise hingewiesen, die Yamagiwa, Kika und andere moderne Forscher vertreten. Dagegen steht die Ribbert'sche Auffassung, wonach das Lebercarcinom unizentrisch entsteht, und aus sich heraus, wächst, dass sich also zuerst ein primärer Knoten bildet, von dem aus die Ausbreitung in der Leber vor sich geht, und zwar durch kontinuierliches Wachstum in den Gefässen oder durch Metastasierung durch die Pfortader. Es ist bereits erwähnt, wie häufig Geschwulstzellen in die Blutkapillaren

oder in Pfortaderäste eindringen. Dieselbe Ansicht der unizentrischen Entstehung findet man bei Wegelin und Herxheimer, der als Ausnahme aber auch die primär multizentrische Entstehung anerkennt.

Betrachtet man nun das funktionelle Verhalten der Zellen, so stösst man zuerst auf die beachtliche Erscheinung der Gallebildung und Gallestauung und somit auf die Frage, ob die Galle in den Geschwülsten gebildet, oder nur zurückgehalten wird. Ribbert betont die Gallebildung in den Geschwülsten, da er auch Gallepigment intracellulär in den Geschwulstzellen fand. Herxheimer führt als besonders beweisend den Befund von Gallebildung in Metastasen ausserhalb der Leber an, meist in Lungen, Knochen oder Lymphknoten. Diese Tatsache der Gallebildung stützt die Annahme der hepatozellulären Entstehung der Geschwulst sehr. Daneben findet man Eisenspeicherung, Fettspeicherung und Glycogenablagerung erwähnt.

Ein zweiter Punkt, der Beachtung verdient, ist das zwischen den Epithelmassen gelegene Stroma. Dies hebt vor allem Yamagiwa hervor. Man unterscheidet zwei Typen dieses Zwischengewebes (s. auch oben). Bei dem ersten Typ findet man lange Reihen hoher Zylinderepithelien, die nur durch Bindegewebe getrennt sind, das sich auch in der Mitte der Tumorknoten finden soll. Diese Geschwülste werden von den meisten Forschern heute von Gallengängen abgeleitet. Bei dem anderen Typ werden die Zwischenräume zwischen den Carcinomzellen nicht von Bindegewebe eingenommen, sondern von Kapillaren. Das Endothel dieser Kapillaren grenzt an die Tumorzellen. Die Kapillaren als Stroma werden zur Erkennung des Leberzellkrebses immer wieder stark hervorgehoben. Kika beschreibt in 17 Fällen von Lebercarcinom, die von den Leberzellen ausgingen, ein Kapillarnetz, in 13 Fällen von Gallengangscarcinom ein derbes Bindegewebe als Stroma. Daneben werden von anderen Autoren immer wieder zweifelhafte Fälle beschrieben. Herxheimer gibt weitergehend noch an, dass aus den Kapillarendothelien auch Zellen entstehen können, die gänzlich Kupffer'schen Sternzellen entsprechen sollen. Ebenso betont dies Wegelin. Ebenso wie Sternzellen sollen in den von Leberzellen ausgehenden Geschwülsten Gitterfasern sich finden.

Die Einteilung der primären Lebercarcinome nach histogenetischen Gesichtspunkten wird heute allgemein als die richtige angesehen, und ist mit Hilfe der beschriebenen Einzelheiten auch in den meisten Fällen durchführbar.

Eine weitere ebenfalls viel umstrittene Frage ist noch diejenige nach der Ätiologie des Leberkrebses. Schon Eggel zählt die einzelnen Theorien auf. Die Theorie über den parasitären Ursprung der Geschwülste und die Thiersch'sche Theorie von dem Überwiegen des epithelialen Wachstums im Alter führe ich nicht näher aus, da sie heute fast allgemein abgelehnt werden. Eine wichtige Anschauung ist Cohnheims Theorie von der Entwicklung der Leberkrebse aus kongenital versprengten Keimen. Besonders bei Carcinom im Säuglings- und Kleinkindesalter wird oft diese Entstehungsweise betont. Rosenbusch tritt in seiner Arbeit über einen Leberkrebs bei einem Säugling sehr für die embryonale Grundlage ein und nimmt undifferenzierte oder noch nicht ausdifferenzierte embryonale Zellen als Ausgangspunkt an. Philipp, Yamagiwa und andere berichten ebenfalls von solchen Fällen bei kleinen Kindern und nehmen eine überschüssige Embryonalanlage an.

Es muss jetzt noch die in so vielen Fällen von Lebercarcinom beobachtete Lebercirrhose bei der Frage nach der Ätiologie hervorgehoben werden. Dies Zusammentreffen von Lebercirrhose und Krebsentwicklung ist eine merkwürdige und immer wieder beobachtete Tatsache. Die frühere Ansicht von einigen Forschern ging dahin, dass diese beiden Vorgänge unabhängig voneinander seien. Von anderen wurde geäussert, dass die Cirrhose erst der sekundäre Prozess sei. Diese beiden Ansichten werden jedoch heute abgelehnt. In allen neueren Arbeiten wird die Erklärung dahin abgegeben, dass die Cirrhose das Primäre und das Carcinom erst die Folge davon ist. Das ist die z. Zt. allgemeine Ansicht. Statistisch sind Zahlen hierfür von hoher Beweiskraft gefunden worden. Eggel fand in 85,4 % Cirrhose, Herxheimer in 82 %. Für die Annahme, dass die Cirrhose den primären Prozess darstellt, spricht auch die Tatsache, dass bei dem viel häufiger von Lebercirrhose betroffenen männlichen Geschlecht das primäre Lebercarcinom viel öfter gefunden wurde, als beim weiblichen. Eggel fand bei seinen Leberkrebsen 98 bei Männern, gegenüber 57 bei Frauen. Ribbert glaubt, dass das wuchernde Bindegewebe kleine

Zellbezirke abschnürt, und dass diese Zellen es sind, die dann carcinomatös entarten. Diese abgetrennten Zellen können weiter bestehen, wenn sie in hyperaemisches Gewebe verlagert werden, um daraus ihre Nahrung zu erhalten. Dies hyperaemische Gewebe ist durch das entzündete Bindegewebe bei Cirrhose gegeben. Da nun bei chronischen entzündlichen Prozessen die Hyperaemie d. h. die besonders geeigneten Ernährungsverhältnisse länger anhalten als bei akuten Entzündungen, so wird immer wieder auf die chronische Entzündung als Entstehungsursache der Carcinomentwicklung hingewiesen. Es wird also die Lebercirrhose als präkanceröses Stadium des Carcinoms angesehen. Hiermit ist allerdings noch nicht diese sehr starke Wucherungsfähigkeit der Krebszellen erklärt, eine Frage, die immer noch offen ist.

Die cirrhotischen Veränderungen bei der häufigsten Cirrhoseform — der atrophischen (Laennec'schen) Form — bestehen vor allem in einer Verkleinerung der Leber, einer starken Zunahme des periazinösen Bindegewebes, mit entzündlichen Infiltraten, mit epithelialen Schläuchen, die z. Teil neugebildeten Gallengängen entsprechen. Klinisch verläuft diese Form meist ohne Ikterus.

Bei der viel seltener beobachteten hypertrophischen (Hanotschen) Cirrhose ist das Organ vergrössert, das Bindegewebe diffus intralobulär verteilt, die Gallengangswucherung besonders stark. Diese Form verläuft meist kombiniert mit sehr starkem Ikterus. Bei den beiden genannten Formen treten oft besonders im Kindesalter stark regeneratorisch hypertrophische Lebergewebsknoten auf. Hier sind die knotigen Hyperplasien bedingt durch die starke Regenerationsfähigkeit des kindlichen Gewebes.

Eine weitere Form der Cirrhose, die hier noch anzuführen ist, ist die biliaire, die durch Gallenstauung entstanden gedacht wird; sie findet sich besonders bei kongenitaler Stenose oder Atresie der grossen Gallengänge. Sie ist neben der atrophischen Cirrhoseform oft die Grundlage der cholangiozellulären Carcinome. Der Übergang zwischen Cirrhose und primärer Carcinomentwicklung wird also fast immer in regeneratorischen Vorgängen der Leberzellen und daran anschliessender Adenombildung angenommen. Das Vorkommen des Leberkrebses ist, wie bereits anfangs betont, im jugendlichen Alter zahlenmässig sehr gering. Herxheimer gibt hier nachfolgende Tabelle an:

Alter: bis zu 10	Jahre	10 %
10—20	„	6 %
20—30	„	5 %
30—40	„	9 %
40—50	„	13 %
50—60	„	26 %
60—70	„	22 %
70—80	„	9 %

Die Verteilung auf die Geschlechter ist bereits erwähnt. Die Voraussetzungen zur Bildung der Cirrhose sind durch die verschiedensten Komponenten gegeben im Erwachsenen wie im Kindesalter. Da ich speziell die Bildung primärer Carcinome auf dem Boden einer Cirrhose bei Jugendlichen durch den nachfolgenden Fall belegen will, füge ich noch kurz die Ätiologie der kindlichen Lebercirrhose an. Ich folge dabei den von Schmincke im Handbuch der Pathologie des Kindesalters (Brüning-Schwalbe) aufgeführten Angaben.

Es ist auffallend, dass wie beim Erwachsenen der Alkohol auch bei der Entstehung der kindlichen Cirrhose eine Rolle spielt. Lauenstein gibt hierfür doch 21 % Cirrhosen alkoholischer Ätiologie an. Von wesentlicher Bedeutung scheint neben der Dauer der Einwirkung besonders die Konzentration der Getränke. Wie nun der Alkohol schädigend auf das Lebergewebe wirkt, ist oft diskutiert worden. Dass er primär die Leber schädigt, wird heute fast allgemein abgelehnt. Manche Untersucher nehmen an, dass der Alkohol nur die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegenüber Infektionskrankheiten herabsetze. Andere wieder messen einem primär entstehenden Gastroduodenalkatarrh, der sekundär die Leberschädigung herbeiführt, das Hauptgewicht bei. Eine weitere Meinung geht dahin, dass der Alkohol die Erytrozyten schädige und dadurch wieder sekundär die Leberschädigung entstehe. Eine Einigung über diese Frage konnte bis heute noch nicht erzielt werden. Der Alkohol wird heute als Ätiologie für die kindliche Lebercirrhose immer seltener angeführt.

Nach dem Alkohol sind die Infektionskrankheiten in der Ätiologie besonders hervorzuheben. Warum allerdings so selten nach Infektionskrankheiten eine Lebercirrhose entsteht, ist nicht bekannt. Ob eine Organminderwertigkeit oder konstitutionelle

Momente von Einfluss sind, ist noch ebenso fraglich, aber beinahe anzunehmen. Von der tuberkulösen und luetischen Affektion wird später noch die Rede sein.

Die akuten Infektionskrankheiten sollen in 33 % der Fälle die Ursache der Cirrhose sein. Man findet die Cirrhose nach Scharlach, Masern, Diphtherie, Pocken, Abdominaltyphus und Malaria.

Mikroskopisch zeigt die Leber in solchen Fällen meist fettige Degeneration, kleine Nekrosen und entzündliche Infiltrate. Auf dem Boden dieser Erscheinungen treten dann reparatorische und regenatorische Vorgänge auf.

Eine weitere Art der Entstehung soll durch Gastroduodenalaffektion erklärt werden. Hiernach sollen pathologische Stoffwechselprodukte über die Pfortader die Leber schädigen.

Eine grosse Literatur hat sich bereits über die Tuberkulose als aetiologisches Moment gebildet. Die Tuberkulose hat allerdings eine Besonderheit gegenüber anderen aetiologischen Momenten. Nach Untersuchungen von Kirch wäre der interstitielle Prozess, die Bildung eines tuberkulösen Granulationsgewebes durch Schädigung auf dem Blutwege das Primäre, die regenatorischen Veränderungen erst das sekundäre. Ganz im Gegensatz zu den anderen Cirrhosen, bei denen ein primärer Parenchymzerfall und sekundäre Bindegewebswucherung feststeht. Als weitere Besonderheit der tuberkulösen Entstehung wird noch das Fehlen des Milztumors beobachtet.

Ein weiteres sehr bedeutendes aetiologisches Moment für die Cirrhose ist die Lues. Und zwar entweder in ihrer kongenitalen, seltener als tertiäre Form. Hierbei tritt die bekannte Lappenleber (Hepar lobatum syphiliticum) auf. Bei der kongenitalen Form ist das Organ vergrössert, derb, feuersteinfarbig. Spirochaeten sind in den syphilitischen Lebern reichlich zu finden. Im weiteren Verlauf kommt es zur Bildung jungen Bindegewebes und zur Induration, die sich durch Schrumpfung des Organes anzeigt.

Andere aetiologische Faktoren sind durch Kala-Azar-Erkrankungen, Bantischer Krankheit, Pilz- und Phosphorvergiftungen und durch akute gelbe Leberatrophie gegeben; in seltenen Fällen Echinokokkus, Wilson'sche Krankheit und Polyserositis, z. B. nach

tuberkulöser Peritonitis. Hinzuweisen ist noch auf die perikarditische Pseudocirrhose (Cirrhose cardiaque), die am häufigsten bei rheumatischen Formen von Perikarditis auftritt. Das alles auszuführen, würde aber zu weit vom Thema entfernen.

Steffen hat noch einen Fall von Lebercirrhose nach Trauma beschrieben, wonach eine chronische interstitielle Hepatitis aufgetreten sei. Ausserdem zu erwähnen sind noch Cirrhosen mit Ikterus bei Säuglingen, wobei Bildungsanomalien öfters beobachtet sind, wie Situs inversus u. A. Somit werden also konstitutionelle Momente in den Vordergrund gestellt. Noch erwähnenswert ist auch das gehäufte Auftreten von Cirrhose in einer Familie.

Die Lebercirrhose, gleich welcher Ätiologie, kann, wie bereits betont, auf Boden einer chronischen Entzündung durch regenerative Wucherung den Übergang zum Adenom und dieses dann zum Carcinom bilden.

Eine solche Ätiologie ist auch bei dem jetzt zu besprechenden Fall nachzuweisen. Ich verdanke die Krankengeschichte der Güte des Vorstandes der hiesigen Medizinischen Klinik, Herrn Geheimrat von Krehl.

Anamnese:

Es handelt sich um einen Knaben von 10 Jahren, dessen beide Eltern und beide Geschwister gesund sind. Auch in der übrigen Familie sind keine hervorzuhebenden Krankheiten aufgetreten. Der Junge selbst hatte als kleines Kind Röteln, war sonst angeblich nie krank. Vor einem Jahre hatte er eine Halsentzündung, starke Schluckbeschwerden. Der Arzt soll eine Diphtherie festgestellt haben. Es bestand kein Fieber. Seit mehreren Monaten, etwa seit Mai klagt der Junge, dass er schnell ermüde, hatte aber keinerlei Schmerzen. Der Appetit wurde immer schlechter, er nahm immer mehr ab. Seit ca. 6—7 Wochen erbricht Patient mitunter, was früher nie auftrat. Die Schule hat er bisher nicht nennenswert versäumen müssen.

Vor ca. 3 Wochen klagte das Kind über heftige Schmerzen in der linken Seite. Die Schmerzen gingen aber nach einigen Tagen wieder vorüber. Vor 3 Tagen traten erneute Schmerzen auf, heftiger als vordem. Patient musste sich zu Bett legen, der Arzt sagte, es läge an der Milz und wies den Patienten in die Klinik ein.

Der Stuhlgang ist ganz in Ordnung, das Wasserlassen ohne Beschwerden, der Urin sieht rot-gelb aus. Das Kind selbst gibt an, dass es in den letzten Monaten immer dünner und schwächer geworden sei, und seinen Kameraden unterlegen war.

Status präsens.

10-jähriger Junge in sehr schlechtem Ernährungszustand. Muskulatur schwach entwickelt. Der Tonus der Muskulatur ist schlapp. Fettpolster sehr gering. Die sichtbaren Schleimhäute sind wenig durchblutet. Keine Ödeme. Keine Exantheme. Kein Ikterus.

Körpergewicht 26 Kg. Grösse 1,34 Meter.

Kopf: Pupillen gleich weit, gleich rund, normal geweitet, reagieren prompt auf Lichteinfall und Convergenz. R.=L.

Zunge feucht, nicht belegt. Gebiss gut.

Rachen o. B.

Die Tonsillen nicht krankhaft verändert.

Vergrösserte Lymphknoten an beiden Halsseiten. Sonst keine vergrösserten Lymphknoten zu fühlen.

Thorax: gut konfiguriert. Wirbelsäule zeigt keine Verbiegung. Lungengrenzen stehen hinten in Höhe des 11. Brustwirbeldornfortsatzes, sind gut mit der Atmung verschieblich, rechts besser als links. Der Rippenwinkel ist stumpf.

Cor: perkutorisch nicht vergrössert, Spitzenstoss deutlich sichtbar im 5. Interkostalraum erschütternd. Herzaktion lebhaft, regelmässig Die Herztöne laut, keine Geräusche. A 2 = P 2. Blutdruck 120 mm Hg. Puls an der Radialis regelmässig, normal gespannt. 130 Schläge in der Minute.

Abdomen vorgetrieben, Bauchdecken gespannt, deutliche Venenzeichnung. Stumpfer Rippenwinkel. Milz gross mit hartem, derbem Rand.

Leber reicht rechts bogenförmig bis 3 cm über die Spina, ist hart und derb anzufühlen mit einzelnen Höckern.

Nervensystem: Partellarsehnenreflexe rechts = links positiv. Achillessehnenreflexe rechts = links positiv. Keine pathologischen Reflexe.

Urin: Urobilin und Urobilinogen ++

Sediment: Oxalatchristalle, keine Cylinder, keine Erythrozyten, keine Leukozyten.

Stuhl: kein Sanguis. Mikroskopisch Eier von Ascaris lumbricoides. Zahlreiche Muskelfasern.

Blutstatus:	Hamoglobin	110% Sahli
	Erythrozyten	5,8000000
	Leukozyten	9100
		Eosinophile 1%
		Stab. 5%
		Segm. 70%
		Lymph. 23%
		Mono. 1%

Verlauf: 7. 9. 1930 Wassermann: negativ.

9. 9. 1930 Röntgenbild : Thoraxdurchleuchtung und Aufnahme. Nach links dilatiertes Herz auf beiden Lungen in den lateralen Partien des Mittelfeldes, einzelne wolkige Herdschatten und vermehrte Oberfeldstreifung. Zwerchfell gut beweglich, beiderseits hochstehend.

10. 9. 1930. Breidurchleuchtung: breiter Magen mit glatten Konturen, Pyloruskanal und Bulbus gleichmässig gefüllt. Schleimhautfalten o. B. Peristaltik normal. Magen im ganzen nach links verlagert. Nach 3 Stunden Magen entleert, nach 7 Stunden Brei bereits im Colon descendens.

Radiologisch kein verwertbarer Befund.

Lebermasse vor der Bestrahlung: Von der Leberdämpfung bis zum freien Leberrand in der Mamillarlinie rechts 18,5 cm, Mittellinie 17,5 cm. 5 cm links von der Mittellinie 17,0 cm.

Blutzucker 90 mg %.

Temperaturen zwischen 36^{8} und 37^{5}. Letzter Tag 38^{2}.

12. 9. 1930. Wurmkur (hinausgezögert wegen des schlechten Allgemeinzustandes). 10^{30} 2 Mal 5 Tropfen Öl. Chenopodii. Ricinus und Senna, sofortiges Erbrechen.

2^{15} am Nachmittag plötzlicher Umschwung „Schwarz vor den Augen", Tic in der Lidmuskulatur, Krämpfe im rechten Facialisgebiet, auch der linke obere Facialisast mit einbezogen. Ausdehnung des Krampfes auf rechten Arm und Rumpf. Es folgt ein Anfall dem anderen. Pupillen sind mittelweit, reagieren nicht auf Lichteinfall. In der anfallsfreien Zeit ist der rechte Armtonus schwach, der linke setzt passiven Bewegungen Widerstand entgegen. Einnässen.

Nystagmus und Blickkrampf im Anfall nach rechts. Kopfdrehung nach rechts. Luminal 0,2 intramuskulär in 2 Injektionen.

Lumbalpunktion: 30 ccm Liquor klar, Nonne Apell negativ.

Exitus im Anfall 3^{30}.

Epikrise: Offenbar schnell sich entwickelndes Leiden mit allgemeinem Verfall. Schnell wachsender Lebertumor. Der Lebertumor steht im Vordergrund des Symptomenbildes. Der Tumor ist höckerig, ganz unregelmässig, am Rande Einkerbungen und Vorwölbungen aufweisend. Der Rand ist hart. Die Milz durch den Riesentumor verdeckt. Am wahrscheinlichsten handelt es sich um einen malignen Tumor der Leber. Sarcom?. Diffentialdiagnostik kommt Pfortaderthrombose in Frage. Jedoch spricht die Unregelmässigkeit des Tumors dagegen. Für Lues kein Anhaltspunkt. Ob die Krämpfe auf eine Chenopodiumvergiftung zurückzuführen sind, erscheint fraglich, kann aber wohl ohne weiteres abgelehnt werden. Das Fehlen des Temperaturabfalles, das Fehlen der weiten Pupillen und die Beschreibung der Anfälle spricht dagegen.

Es ist zu denken an Embolie im Gebiet des vorderen Astes der Arteria Cerebri media links.

Sektionsbefund:

1. Gewichte. Körpergewicht 24 Kg.
   Länge: 1,34 mtr.
   Thymus: 13 gr.
   Milz: 195 gr.
   Leber: 3200 gr.

2. äusserer Befund: Leiche eines 10 Jahre alten Jungen, blasse Haut, leicht vorgewölbtes Abdomen. Thymus zweilappig, rötlich-bläulich. Pericard zart o-B.

Herz: entsprechend gross, unter dem Epicard im Bereich des Sinus coronarius eine wurstförmige ca. 3 cm lange und ½ cm dicke aus einem dunkel-blaurötlichen mittelfesten Gewebe bestehende gegen das Myocard scharf abgegrenzte Einlagerung. Myocard trüb sonst o. B.

Im Lungenparenchyem disseminierte klein — bis gross erbsengrosse aus einem weichen, weisslichen Gewebe bestehenden Einlagerungen, die die Pleura visceralis stellenweise halbkugelig vorbuckeln.

Halsorgane: o. B. Insbesondere die Gefässe ohne fremden Inhalt. Tonsillen je ca. haselnussgross auf dem Schnitt grau-rötlich-bläulich ohne Eiterherde, stark zerklüftet.

Bauchhöhle: Der untere Rand der Leber überragt den unteren rechten Rippenbogen an der Mamillarlinie um 2—3 Querfingerbreit. Leber sehr gross unregelmässig höckerig derb. Durchschnitte durch die Leber zeigen im Leberparenchym allenthalben kleinerbsen- bis über hühnereigrosse, aus einem weichen blass-grau-rötlichen Gewebe bestehende Einlagerungen. Zwischen diesen stellenweise ein derbes, blass-gelbliches Gewebe. An anderen Stellen fast kleinerbsengrosse, beinahe ockergelbe Bezirke (Hyperplasien des Lebergewebes). Das übrige Lebergewebe ist grau bis blass-bräunlich von normaler Struktur. In intrahepatischen Pfortader und Lebervenenästen thrombotisches Material. In der Leberpforte sind die Lymphknoten etwas vergrössert, jedoch ohne auf Aftergewebeeinlagerung verdächtige Stellen. Gallenwege, Hauptstamm der Pfortader und deren Zuflussvenen, sowie das Pankreas o. B.

Magen, Darm o. B. (abgesehen von der Anaemie).

Insbesondere nichts von einem Tumor festzustellen. Nebennieren: gelbe Rinde o. B.

Nieren: normal gross, mittelfest, mit zarter fibröser Kapsel und glatter grau-rötlich-bläulicher Oberfläche. Auf dem Schnitt ganz leicht getrübt, sonst normale Zeichnung. Nierenbecken und Ureteren beiderseits o. B. Harnblase o. B. Genitalorgane o. B. Aorta: o. B.

Medianer Sägeschnitt durch die Wirbelsäule zeigt nichts Abnormes. Die Lymphknoten des Körpers nicht vergrössert, ohne Auffälligkeiten.

Kopfsektion nicht gestattet.

Mikroskopischer Befund:

Es gelangten Stücke aus verschiedenen Stellen der Leber zur Untersuchung. Die Schnitte waren nach den üblichen Methoden gefärbt. Es war zunächst der Befund einer Cirrhose festzustellen. Man sah einen Umbau des Lebergewebes; verschieden grosse Parenchymbezirke wurden durch Bindegewebe umscheidet. Die bindegewebigen Scheiden wechselten an den einzelnen Stellen in der Dicke. Sie zeigten entzündlich zellige Infiltration mit Lympho- und Leukozyten, auch vereinzelte Plasmazellen. Es waren reichlich Gallengänge zu sehen, dabei handelte es sich teilweise sicher um

echte neugebildete Gallekanälchen, teilweise um Pseudotubuli, die aus Resten von Leberzellbalken entstanden waren. Die die Pseudoacini, d. h. die unregelmässig grossen Parenchymbezirke zusammensetzenden Leberzellbalken, wechselten in ihrer Breite, die Einzelelemente waren verschieden gross, auch die Kerne zeigten unterschiedliche Grösse. In vielen der Zellen fanden sich Fett-, auch Glykogeneinlagerung. Die Kapillaren waren weit, blutgefüllt. An den Kapillarzellen liess sich ein besonderer Befund nicht erheben. Die Gitterfasern waren teilweise verbreitert, hie und da kollagen. Einige der Pseudoacini waren besonders gross, direkt als knotige hyperplastische Leberzellbezirke anzusprechen. Hier war eine immerhin recht beträchtliche Polymorphie der Einzelelemente, auch der Kerne derselben festzustellen. Auch Mitosen fanden sich reichlich. Diese Bezirke leiteten über zu dem eigentlichen Krebs. Hier handelte es sich um alveoläre Strukturen, die aus gewundenen Balken von Leberzellen in unterschiedlicher Ausgestaltung aufgebaut waren. Zwischen den Balken Kapillaren mit Kapillarwandzellen; die Adventitia der Kapillaren nur wenig entwickelt. Die Krebsnatur der Leberzellen ging zunächst aus ihrer Lage, dem Verband der Zellkomplexe hervor, war auch dadurch deutlich, dass eben doch eine weitgehende Verwilderung der Zellformen feststellbar war. Es fanden sich auch reichlich Mitosen. Das Plasma der Leberzellen grobkörnig, mit Fett- und Glykogentropfen, die Kerne vielfach hyperchromatisch. Die Krebsknoten waren verschieden gross. Von den äusseren gröberen Bindegewebssepten, die die Gesamtknoten umscheideten, gingen in das eigentliche Krebsgewebe feinere bindegewebige Septen hinein, die sich aufteilten und die einzelnen Alveolen umgaben. Hie und da sah man auch Gallekanälchen ähnliche Bildungen in dem Verband der Krebszellen. Man sah im Bereich der Alveolen um ein kleines Lumen herum orientierte, durch ihre Polymorphie als Krebszellen erkennbare Elemente; in dem Lichtungen Gallepigment.

Die Diagnose: Carcinom: war somit auch histologisch erhärtet, und zwar handelt es sich auf Grund des mikroskopischen Befundes der engen Beziehungen der Geschwulstzellen zur Kapillarwandung — Angiotaxis — um ein hepatocelluläres. Dafür sprachen auch die Befunde der Gallekapillaren mit Gallepigment in den Lichtungen.

Es wurden weiter Stücke aus den Lungengeschwülsten untersucht. Auch hier wurde wieder der Befund eines alveolären polymorphzelligen Carcinoms festgestellt. Auch hier waren die an den krebsigen Leberknoten feststellbaren Beziehungen der Zellen zu Kapillaren deutlich. Das Stroma war ein kapilläres. Die Kapillarwandzellen lagen dem Protoplasma der Krebszellen teilweise innig an.

In der Milz war der Befund einer Stauungsmilz zu erheben. Die histologische Untersuchung der übrigen Organe ergab nichts Besonderes.

Zusammengefasst handelt es sich also um ein hepatocelluläres Carcinom, welches auf Boden einer Cirrhose und mit der Cirrhose einhergegangenen multiplen knotigen Hyperplasie entstanden war. Es liess sich ein Nebeneinander von Bildern konstatieren, wo regeneratorisch hyperplastische Leberzellen überzugehen schienen in Krebszellen, wobei man an den einzelnen Zellen keine Kriterien recht erheben konnte, handelte es sich wirklich noch um rein regeneratorisch hyperplastische oder bereits krebsige Leberzellen. Wegen des jugendlichen Alters des Geschwulstträgers kommt dem Fall immerhin ein gewisses kasuistisches Interesse zu. Über die Ursache der Cirrhose, die zur Krebsentwicklung Veranlassung gegeben hat, lässt sich nichts Sicheres sagen. Man kann die Vermutung aussprechen, dass die in der Anamnese angegebene Diphtherie die Cirrhose im Gefolge geführt hat. Wie oben ausgeführt, hat die Cirrhose häufig in der infektiösen Schädigung des Lebergewebes auch im jugendlichen Alter ihren Grund, und im Anschluss an Diphtherie sind derartige Fälle beobachtet.

Zum Schluss erlaube ich mir meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Schmincke, für die Überlassung des Falles und für die liebenswürdige Art seiner Unterstützung an dieser Stelle meinen besten Dank zu sagen.

Literatur.

Aschoff-Ghon: Aschoff, Lehrbuch der speziellen Anatomie. Bd. 2.

Borst: path. Histologie.

Borst: Allg. Pathologie d. malignen Geschwülste.

Birch-Hirschfeld: Bösartige Neubildungen in der Leber. Gerhardts Handbuch f. Kinderheilkunde 1880. Bd. 4, Tl. II.

Eggel: Ueber das primäre Carcinom der Leber. Beiträge zur path. Anat. und allg. Pathologie. 1901. Bd. 30.

Herxheimer: Lebergewächse. Henke-Lubarsch Handbuch der spez. pathol. Anat. und Histologie.

Herxheimer: Ueber das primäre Lebercarcinom. Zentralblatt für allg. Pathologie und path. Anatomie 1906. Bd. 17.

Kaufmann: Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie 1922. Bd. 2.

Kirch: Ueber tuberkulöse Lebercirrhose, tuberkulöse Schrumpfniere etc. Virchows Arch. 225. 1918.

Merkel: Geschwülste des Kindesalters. Brüning-Schwalbe. Bd. 1.

Merkel: Beiträge zur path. Anatomie und Pathologie. Bd. 36.

Oberhoff: Ueber Lebercirrhose im Kindesalter und über Leberregeneration, Zeitschrift f. Kinderheilkunde 1929. Bd. 47.

Orsós: Zur Struktur und Histogenese des primären Leberkrebses. Beiträge zur path. Anatomie und allg. Pathologie. Bd. 84.

Philipp: Ueber Krebsbildung im Kindesalter, Zeitschrift für Krebsforschung 1907. Bd. 5.

Pfaundler-Schlossmann: Handbuch der Kinderheilkunde 1924.

Plaut: Klinische und anatomische Beobachtungen über einen Fall von primärem Lebercarcinom im frühesten Kindesalter, Arch. f. Kinderheilkunde 1906. Bd. 43.

Ribbert: Geschwulstlehre.

Ribbert: Lehrbuch der path. Histologie.

Ribbert: Das maligne Adenom der Leber. Deutsche med. Wochenschrift 1909. Nr. 37. S. 1607.

Rosenbusch: Zur Entstehung des primären Lebercarcinoms Virchows, Archiv für path. Anatomie und Physiologie 1926. Bd. 261.

Schmieden: Lebercirrhose und multiple Adenombildung der Leber. Virchows Arch. Bd. 159. 1900.

Schmincke: Kapitel: Leber aus Brüning-Schwalbe, Handbuch der allg. Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters. Bd. 2.

Siegenbeck-van Heukelom: Das Adenocarcinom der Leber mit Cirrhose. Beiträge zur pathologischen Anatomie u. allg. Pathologie. Bd. 16. 1894.

Strohmeyer: Ein eigenartiger Fall von primären Leberparenchymcarcinom, Zentralblatt für allg. Path. und path. Anatomie. 1912.

Thorel: die Cirrhosis hepatis Carcinomatosa. Ein Beitrag zur Histogenese des Leberkrebses. Beiträge zur path. Anat. und zur allg. Pathologie 1895. Bd. 18.

Yamagiwa: Zur Kenntnis des primären parenchymatösem Lebercarcinoms. Virchows Arch. 206.

Wegelin: Ueber das Adenocarcinom und Adenom der Leber, Virchows Arch. für path. Anat. und Physiologie. 1905. Bd. 179.

Lebenslauf.

Am 2. November 1904 wurde ich in Berlin-Grosslichterfelde geboren. Ich besuchte zwei Jahre die Volksschule in Calw in Württemberg, 1 Jahr die Volksschule in Heidelberg, alsdann das humanistische Gymnasium in Heidelberg bis zur Untersecunda. Von da ab das Gymnasium in Freiburg im Breisgau, wo ich 1923 mein Abitur machte. 1923 bis 1925 war ich als Krankenschwester in Freiburg i. Br. Mein Studium begann ich im Sommersemester 1925 in Berlin, 4 weitere Semester studierte ich in Freiburg i. Br., wo ich nach meinem vierten Semester Physikum machte, sodann 1 Semester in München und die letzten 4 Semester in Heidelberg, wo ich im Sommer 1930 das medizinische Staatsexamen ablegte. Seit 1. September 1930 bin ich als Medizinalpraktikantin in Heidelberg.